

Aus dem Laboratorium der medizinischen Poliklinik Basel

Direktor: Prof. A. Gigon

Zur Analyse intravenöser Blutzuckerkurven

**Vergleichende intravenöse, subeutane, intraperitoneale
und perorale Glukosebelastungen am Kaninchen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität
BASEL

Vorgelegt von
EDUARD JENNY
von Basel

Basel 1952

Druck von Benno Schwabe & Co.

Basel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Laboratorium der medizinischen Poliklinik Basel

Direktor: Prof. *A. Gigon*

Zur Analyse intravenöser Blutzuckerkurven

**Vergleichende intravenöse, subcutane, intraperitoneale
und perorale Glukosebelastungen am Kaninchen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität
BASEL

Vorgelegt von
EDUARD JENNY
von Basel

Basel 1952
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. *A. Gigon*

Tag der Promotion: 8. Juni 1951



Sonderabdruck
aus der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift
82. Jahrgang 1952, Nr. 11, Seite 291

In den Experimenten, über die im folgenden berichtet wird, wurden unter möglichst physiologischen Bedingungen perorale und verschiedene parenterale Glukosebelastungen am Kaninchen ausgeführt. Es wurde bewußt darauf verzichtet, eingreifende Verstümmelung durch operative Entfernung von für den Kohlenhydratstoffwechsel wichtigen Organen (Pancreas, Leber u.a.) vorzunehmen. Ebenso wurden nur Zuckerdosen verwendet, die innerhalb jener Grenzen liegen, in denen das Tier auch unter natürlichen Bedingungen Kohlenhydrate zu sich nimmt.

Methodik. Die Versuche wurden an 4 gesunden, gleich schweren, gemischt ernährten Kaninchen durchgeführt. Vor jeder Belastung blieben die Tiere 24 Std. ohne Nahrung und Flüssigkeit. Der Blutzucker wurde nach Hagedorn-Jensen bestimmt (Fehlergrenze $\pm 2,5$ mg%). Das Blut wurde viertelstündlich, im Anfangsteil der Kurven häufiger, aus den Ohrvenen entnommen. Es wurden Belastungen von 1,5 und 0,375 g Glukose pro kg Körpergewicht ausgeführt. Die Kurven wurden in den meisten Fällen während 8 Std. verfolgt. Die Mittelwerte einzelner Daten aus den verschiedenen Versuchen wurden in nachfolgender Tabelle 1 aufgezeichnet und die entsprechende Streuung nach den von Weber zusammengestellten variationsstatistischen Methoden berechnet. Es wurde eine Sicherungsgrenze von 2% zugrunde gelegt. Der führende englische Statistiker R. K. Fisher hält diese Ueberschreitungswahrscheinlichkeit für eine zuverlässige Grenze bei biologischen Experimenten (Weber, S. 123).

Ergebnisse. 1. Die Anstiegshöhen sind nach i.v. Traubenzucker-gabe naturgemäß am größten. Die Glukose wurde als 40%ige Lösung innert 30 Sek. in die eine Ohrvene injiziert. Genau 1 Min. nach Injektionsbeginn wurde aus dem andern Ohr zur ersten Analyse Blut entnommen. Meistens wurden auch in den folgenden Minuten Bestimmungen gemacht. Der erste Wert war mit einer Ausnahme der höchste.

In Versuch 54 stieg der Blutzucker in der 1. Minute auf 637 mg%, in der 2. auf 738 mg%, um dann steil abzufallen.

Die Zeit, in der der Gipfel erreicht wurde, verhielt sich umgekehrt zur Höhe der Hyperglykämie. Je höher diese bei gleicher Dosis war,

Tabelle 1
Einmalige Glukosebelastungen

Belastung	i. v.		peroral	s. c.		i. p.	
Dosis pro kg Körpergewicht	1,5	0,375	1,5	1,5	0,375	1,5	0,375
Anzahl der Versuche . . .	6	4	6	8	5	5	5
<i>Hyperglykämie</i>							
Anstiegshöhe (mg%) . .	583 ± 104 (± 18%)	154 ± 32 (± 21%)	89 ± 39 (± 44%)	112 ± 59 (± 53%)	44 ± 11 (± 25%)	183 ± 66 (± 26%)	42 ± 26 (± 62%)
Anstiegszeit (min.) . . .	1	1	71 ± 27 (± 38%)	39 ± 17 (± 44%)	30 ± 15 (± 50%)	24 ± 7 (± 29%)	30 ± 14 (± 47%)
Dauer (min.)	88 ± 26 (± 30%)	86 ± 4 (± 5%)	200 ± 39 (± 20%)	171 ± 61 (± 34%)	102 ± 41 (± 40%)	183 ± 45 (± 25%)	153 ± 78 (± 48%)
<i>Hypoglykämie</i> (mg%) . .	— 8 ± 12 (± 150%)	— 5 ± 7 (± 140%)	— 7 ± 11 (± 157%)	— 7 ± 19 (± 186%)	— 3 ± 18 (± 600%)	+ 7 ± 15 (± 214%)	— 8 ± 27 (± 338%)

Anstiegshöhe = Differenz zwischen Gipfel der Hyperglykämie und Ausgangswert.
 Anstiegszeit = Zeitdauer von Injektionsbeginn bis zur Erreichung des Gipfels der Hyperglykämie.
 Dauer = Hyperglykämiezeit von Injektionsbeginn bis zur Erreichung des Ausgangswertes.
 Streunungsbreite = kleingedruckte Zahlen.

desto schneller wurde der Gipfelpunkt erreicht. Die enterale Kurve hatte den geringsten Anstieg und die längste Anstiegsdauer, weil die Resorption durch den Darm am langsamsten erfolgt. Schon *Bang* konnte durch verschieden rasche i.v. Injektion von Glukoselösungen die Abhängigkeit der Hyperglykämiehöhe von der Resorptionsgeschwindigkeit zeigen.

Der Unterschied von Anstiegshöhen und Anstiegszeiten bei s.c. und i.p. Applikation ist in unsern Versuchen nicht signifikant, ebenso wenig unterscheiden sich die Anstiegszeiten bei der großen und kleinen Dosis, während sich die Größe der Dosis deutlich in der Höhe der Hyperglykämie ausdrückt.

2. Die Dauer der Hyperglykämie ist entsprechend den Resorptionsgeschwindigkeiten bei oraler Belastung am längsten, bei i.v. am kürzesten. Die Größe der Dosis hat in unsern Versuchen keinen signifikanten Einfluß auf die Dauer der Hyperglykämie. Es zeigen sich bei s.c. und i.p. Belastung Unterschiede, die sich aber nur durch größere Untersuchungsreihen beweisen ließen. Wahrscheinlich sind sie durch die schnellere Resorption der kleineren Dosis bedingt. Dagegen hat die Dosis bei i.v. Applikation nur geringen Einfluß auf die Dauer der Blutzuckererhöhung.

3. Obschon eine Hypoglykämie nach i.v. und oraler Belastung regelmäßig auftrat, nach den andern Belastungen dagegen sehr unregelmäßig verlief – oft wurde der Ausgangswert nicht mehr erreicht –, lassen sich diese Unterschiede der großen Schwankungsbreite gerade dieser Werte wegen nicht verwerten.

4. Im Anschluß an einmalige i.v. Versuche wurden mehrfache i.v. Belastungen mit noch kleineren Dosen (0,12–0,2 g/kg Körpergewicht) vorgenommen. Es wurde in stündlichen Abständen dieselbe Dosis mehrmals injiziert. Tabelle 2 zeigt die Resultate von 5 Versuchen. Um sie miteinander vergleichen zu können, wurden die Anstiegshöhen mit dem Körpergewicht und der Dosis in Beziehung gebracht, indem sie auf die später gezeigte Weise als Prozentzahlen eines theoretisch errechneten Anstiegswertes ausgedrückt wurden. Dabei zeigte sich, daß der zweite Anstieg regelmäßig kleiner war als der erste. Die mittlere Differenz zwischen dem prozentualen Anstieg nach der 1. und 2. Belastung beträgt 5,8% ($\pm 2,5$). Die Differenz ist somit signifikant. Weitere Belastungen zeigen dieses gesetzmäßige Verhalten nicht mehr. In einzelnen Versuchen macht sich im Gegenteil wieder eine Tendenz zu höheren Blutzuckeranstiegen bemerkbar.

Die Höhe des Blutzuckers nach einer Stunde bzw. der Abfall nach einer Stunde weist kein typisches Verhalten auf. Insbesondere

Tabelle 2
Mehrfache i.v. Belastungen

Belastung Intervall 1 Std.	Anstieg nach 1 Min. mg%	Prozentualer Anstieg*	Abfall nach 1 Std. mg%
0,12 g/kg			
1.	52	33	53
2.	44	28	52
3.	56	36	58
0,15 g/kg			
1.	78	40	71
2.	71	36	71
3.	87	45	91
4.	91	47	96
0,15 g/kg			
1.	68	35	64
2.	54	28	63
3.	49	25	60
4.	57	29	44
5.	74	38	66
0,16 g/kg			
1.	88	43	82
2.	72	35	66
3.	60	29	62
0,2 g/kg			
1.	81	31	68
2.	67	26	62
3.	75	29	85
4.	85	33	88

* Dieser Wert wurde durch folgende Formel errechnet:

$$\frac{\text{gefundener Anstieg} \times \frac{1}{13} \text{ des Körpergewichts}}{\text{injizierte Glukosemenge}}$$

ist der Abfall nach mehreren Injektionen nicht regelmäßig größer als nach der ersten.

Diskussion. I. Die Berechnung des Schwankungsbereichs des arithmetischen Mittels ergibt eine große Variabilität der Glukosebelastungskurven. Dies zeigt sich in gleichem Maße bei peroraler, s.c. und i.p. Applikation. Bei i.v. Verabreichung von Glukose fallen alle Störungen, die mit der Resorption des Zuckers zusammenhängen, weg, was sich deutlich im geringern Schwankungsbereich der Mittelwerte ausdrückt. Es weist also die Resorption auf s.c. und i.p. Wege dieselben Schwankungen auf wie auf ente-

ralem. Auffällig ist weiterhin die außerordentliche Streuung der Hypoglykämiewerte. Wir vermuten, daß das Ausmaß der Hypoglykämie relativ gering ist und in den Bereich der Nüchternschwankungen des Blutzuckers fällt, daß diese die Hypoglykämie je nach der Phase, in der sie auftritt, verstärken oder abschwächen.

Wir fanden bei Nüchternkurven am Kaninchen bei viertelstündlichen Blutzuckerbestimmungen Schwankungen bis zu 20 mg%. Auch beim Menschen wurden Nüchternschwankungen in diesem Ausmaße beobachtet (Möllerström und Ullmark, Hopmann). In einigen Kurven war ein deutlicher Abfall des Blutzuckers in den ersten Nachmittagsstunden (13–15 h) zu verzeichnen, was den Veröffentlichungen der schwedischen Forscher über tageszeitliche Blutzuckerschwankungen und erhöhte Insulinempfindlichkeit am Nachmittag entspricht.

Ebenso verliefen weitere Nachschwankungen, die bis 8 Std. nach der Belastung verfolgt wurden, sehr unregelmäßig und überschritten die Grenzen von Nüchternschwankungen nicht. Wachholder und Franz haben solche Schwankungen beim Menschen beschrieben und auf spontane, tageszeitlich bedingte Veränderungen des Blutzuckers zurückgeführt.

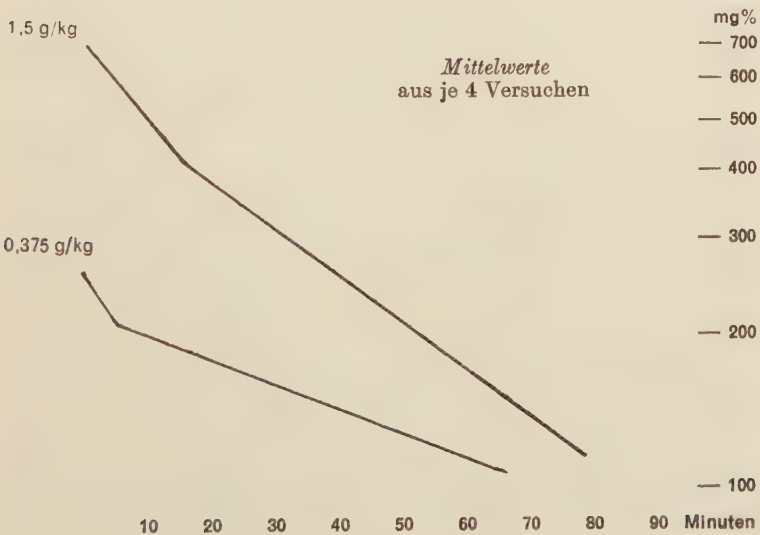
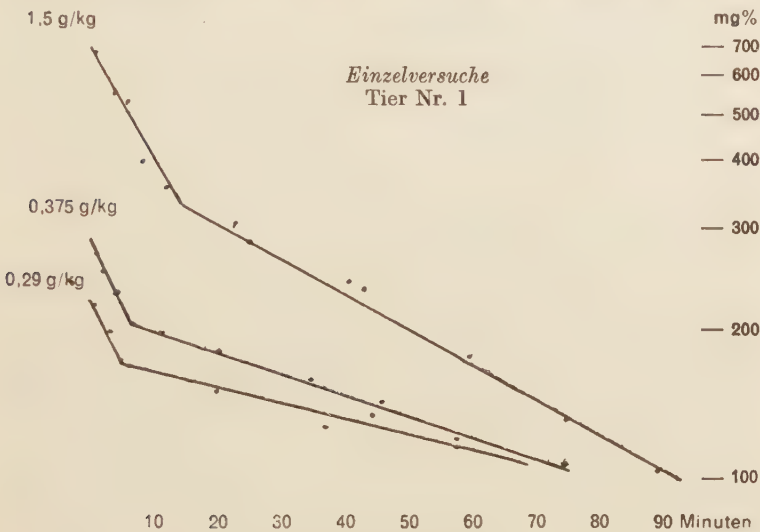
Appel hat kürzlich auf Grund zahlreicher Belastungskurven an 40 gesunden Versuchspersonen an Hand statistischer Bearbeitung die große Streubreite auch für den Menschen gefunden und davor gewarnt, aus einem einzelnen Belastungsversuch weitgehende Schlüsse auf den Kohlenhydratstoffwechsel zu ziehen. Nach den Berechnungen des Autors kann die Anstiegshöhe einer einzelnen Belastung in $\frac{2}{3}$ aller Fälle (also bei einer Sicherungsgrenze von 33%, in unseren Berechnungen beträgt sie 2%) von 28 mg% bis 128 mg% streuen. Den Glukosebelastungen als biologischen Experimenten wohnt eine große Variabilität inne, die eine vorsichtige Bewertung des einzelnen Versuchs verlangt, was gerade in der Klinik wichtig ist, wo die Wiederholung von Kurven nicht immer möglich ist und die Reaktionslage des Patienten oft von Tag zu Tag wechselt.

II. Bei den Anstiegshöhen nach i.v. Glukosegabe fällt auf, daß sie viel niedriger ausfallen, als bei Berücksichtigung der Verdünnung, die die Glukose im zirkulierenden Blut erfährt, zu erwarten wäre. Betrachtet man das Kreislaufsystem als ein geschlossenes Gefäß, so sollte man theoretisch den Blutzuckeranstieg nach i.v. Injektion von Traubenzucker berechnen können. Bestimmt man die Verdünnung im zirkulierenden Blut ($\frac{1}{13}$ des Körpergewichts), so ist der experimentell gefundene Blutzuckerwert stets bedeutend kleiner als erwartet. Er schwankt in unseren Versuchen 1 Min. nach Injektionsbeginn zwischen 24% und 42% des errechneten. Auf diese Tatsache hat schon Bang in seiner Monographie hingewiesen.

Schmidt nimmt an, daß dieses Verschwinden auf Diffusion der Glukose aus der Blutbahn zurückzuführen sei. Er fand beim Menschen 5 Min. nach Injektion von 20 g Glukose ebenfalls Werte, die zwischen 24% und 42% der erwarteten liegen. Neuerdings haben *Pletscher, Staub* u. Mitarb. am Hund Blutzuckerkurven nach i. v. Glukosebelastungen mit dem Fickschen Diffusionsgesetz verglichen und daraus ebenfalls gefolgert, daß die Form der Kurve durch Diffusion des Zuckers in die Gewebesäfte bedingt sei. Diese Autoren haben die erste Bestimmung 15 Min. nach Injektionsbeginn gemacht. In unsern Versuchen haben wir von der 1. Minute nach der Injektion an zuerst in minütlichen Abständen, nachher jede 10. Minute Analysen gemacht. Unsere Annahme, daß sich der Zucker bei der großen Pulsfrequenz des Kaninchens von ca. 200/min. schnell verteilen wird, bestätigte sich, da mit einer Ausnahme der Wert der 1. Minute am höchsten war und die folgenden stetig abnahmen. Von der 15. Minute an liegen auch in unsern Kurven die Logarithmen der Blutzuckerwerte auf einer Geraden, wie das in der Arbeit von *Pletscher* beschrieben wurde. Die Abbildung zeigt die Mittelwerte aus je 4 Versuchen sowie 3 Einzelversuche am gleichen Tier in semilogarithmischer Darstellung. Die übrigen Einzelversuche verliefen prinzipiell gleich wie die mitgeteilten, was sich schön in den Mittelwertskurven ausdrückt. Die Abbildung zeigt, daß der Anfangsteil der Kurven auf einer deutlich steileren Geraden liegt, um nach 5–15 min. mit einem scharfen Knick in die flachere überzugehen. Wir interpretieren diesen Kurvenverlauf folgendermaßen: Im Anfangsteil diffundiert aus der Blutbahn Glukose in die Gewebesäfte, bis sich die Konzentrationen in den einzelnen Versuchen nach 5–15 Min. ausgeglichen haben. Verlängert man diese Gerade bis zum Zeitpunkt des Injektionsbeginns, so erhält man eine Ausgangskonzentration, bei der der Zucker unendlich schnell in der zirkulierenden Blutmenge verteilt worden wäre. Dieser Wert beträgt im Mittel 35% des rechnerisch erwarteten. Es läßt sich also fast $\frac{2}{3}$ des i. v. injizierten Zuckers mit der üblichen Reduktionsmethode im Blute nicht mehr nachweisen. Der flachere Teil der Kurve entspricht dem langsameren gemeinsamen Absinken der Glukosekonzentration im Blut und in der Gewebeflüssigkeit durch Assimilation des Traubenzuckers. Wir können also in unseren Versuchen drei verschiedene Momente feststellen, unter deren Einfluß der Blutzucker nach i. v. Glukosegabe wieder zur Norm zurückkehrt:

1. Auf noch ungeklärte Weise läßt sich schon 1 Min. nach Injektionsbeginn ca. 65% des injizierten Traubenzuckers nicht mehr nachweisen. Dieses Verschwinden kann nicht durch Diffusion

erklärt werden. *Pribram* gab in vitro frischem Serum Glukose zu und sah ein Verschwinden von Glukose außerhalb der Blutbahn, wobei er annahm, daß der Zucker an Kolloide gebunden würde und sich so dem Nachweis entzöge. *Schmidt* wiederholte diese Versuche



mit negativem Resultat. Schon früher hat *Gigon* Erhöhungen des Gesamtkohlenstoffs im Blute bei Glukosebelastungen festgestellt, die weit über das Ausmaß der Blutzuckerschwankungen hinausgingen. Er schloß daraus, daß im Blute nicht reduzierende Kohlenhydrate vorhanden sein müssen.

2. Durch Diffusion wird in 5–15 Min. die Konzentrationsdifferenz zwischen Blut und Gewebeflüssigkeit ausgeglichen. Wir können uns nach unseren Versuchen den Vorstellungen von *Pletscher*, *Staub* u. Mitarb. nicht anschließen, wonach während der Diffusion der i.v. verabreichten Glukose aus der Blutbahn die Zuckerkonzentration in der Gewebeflüssigkeit infolge Insulinwirkung nicht ansteige. Der Knick in der semilogarithmischen Kurve, der durch häufige Blutzuckerbestimmungen sichtbar wird, ließe sich mit dieser Ansicht nicht vereinigen. Es ist außerdem sehr unwahrscheinlich, daß im Organismus über längere Zeit eine unphysiologisch hohe osmotische Druckdifferenz bestehen bleiben kann.

3. Nach dem Konzentrationsausgleich zwischen Blut und Gewebeflüssigkeit sinkt die Glukosekonzentration gemeinsam durch assimilatorische Umsetzung, wobei dieses Absinken ebenfalls nach einer Exponentialgleichung erfolgt. Es sind ja gerade auch fermentative Vorgänge, die nach solchen Gleichungen verlaufen.

Bei der größeren Dosis von 1,5 g/kg erfolgt der Knick in der Kurve nach 15 Min., bei der kleineren nach 5 Min., weil entsprechend unsern Ansichten die größere Zuckermenge länger diffundieren muß, bis der Konzentrationsausgleich erreicht wird. Der zweite Teil ist bei höherer Konzentration steiler als bei niedriger.

Die größere Glukosemenge wird verhältnismäßig schneller umgesetzt als die kleinere. Die Umsatzgeschwindigkeit ist also nicht allein von fermentativen Vorgängen abhängig. Vermutlich sind es zentralnervöse Einflüsse, die sich hier auf die Blutzuckerregulation geltend machen. Man muß sich immer wieder vergegenwärtigen, daß das Zentralnervensystem auf einen starken, konstanten Zustrom von Glukose angewiesen ist und am empfindlichsten auf pathologische Blutzuckerwerte reagiert. *Kreienberg* hat besonders darauf hingewiesen, daß man bei Untersuchung von arteriovenösen Blutzuckerdifferenzen die größten Unterschiede in den Hirngefäßen findet. Es erscheint deshalb naheliegend, diesen regulatorischen Einfluß dem Zentralnervensystem zuzuschreiben.

III. Bei mehrmaligen i.v. Glukosebelastungen war der Wert 1 Min. nach Injektionsbeginn bei der 2. Injektion regelmäßig niedriger als bei der 1. Es scheint uns, daß dies durch eine Vermeh-

zung der zirkulierenden Blutmenge zustande kommt, da bei unseren Versuchen in so kurzer Zeit nach der Injektion untersucht wurde, daß Abbauprozesse noch keinen wesentlichen Einfluß haben konnten. Durch die erste Injektion von hypertonischer Lösung strömte aus den Geweben dem Blute Wasser zu, wodurch die zweite injizierte Glukosemenge stärker verdünnt wurde. Da die Wasserreserven nicht immer dieselben waren, erklärt sich, daß die weiteren Belastungen unregelmäßig verliefen. Ein Blick auf die Abfallswerte nach 1 Std. (Tab. 2) zeigt, daß die Glukoseassimilation durchaus nicht regelmäßig durch eine vorhergehende Belastung beschleunigt wurde.

Zusammenfassung. Es wurden an Kaninchen einmalige orale, subcutane, intraperitonäale und intravenöse Glukosebelastungskurven aufgenommen und statistisch auf ihre Streubreite bearbeitet. Dabei zeigten sich derartige Streuungen, daß eingehende Vergleiche der verschiedenen Kurven nicht vorgenommen werden konnten. Die i.v. Kurven hatten die kleinsten Streuwerte. Auf die Bedeutung dieser Variabilität für die klinischen Belastungsproben wurde hingewiesen.

Der Verlauf i.v. Belastungskurven wurde diskutiert. An Hand semilogarithmischer Darstellung der Blutzuckerwerte wurde gezeigt, daß sich am Blutzuckerabfall drei Mechanismen beteiligten:

1. Es entzieht sich auf noch unbekannte Weise schon 1 Minute nach i.v. Glukoseapplikation $\frac{2}{3}$ des injizierten Traubenzuckers dem Nachweis mit der üblichen Reduktionsmethode. Diffusion kann diese Erscheinung nicht erklären.

2. In den ersten 5–15 Min. wird die Kurve vorwiegend bestimmt durch Diffusion von Glukose aus der Blutbahn in die Gewebeflüssigkeit.

3. Nach dieser Zeit wird ein Konzentrationsausgleich erreicht. Der Blutzucker sinkt gemeinsam mit der Glukosekonzentration im Gewebe durch die assimilatorische Tätigkeit des Organismus.

Die Resultate von 5 mehrfachen i.v. Belastungen wurden mitgeteilt und besprochen.

Appel: Dtsch. Arch. klin. Med. **196**, 710 (1950). – *Bang:* Der Blutzucker, Wiesbaden 1913. – *Gigon:* Erg. inn. Med. **30**, 85 (1926). – *Hopmann:* Acta med. scand. Suppl. **108**, 143 (1940). – *Kreienberg:* Pflügers Arch. **246**, 171 (1942). – *Möllerström und Ullmark:* Acta med. scand. Suppl. **108**, 132 (1940). – *Pletscher, Staub u. Mitarb.:* Helv. physiol. Acta **8**, 306 (1950). – *Pribram:* Schweiz. med. Wschr. **65**, 184 (1935). – *Schmidt, H.:* Diss. Zürich 1937. – *Wacholder und Franz:* Pflügers Arch. **247**, 101 (1943). – *Weber:* Grundriß der biologischen Statistik, Jena 1948.

